Aus der Medizinischen Klinik der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. R. Staehelin

Erfahrungen mit der modifizierten Takatareaktion als Leberfunktionsprüfung

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Bernhard Harnik

aus

Cernauti (Rumänien)

Wien, 1934.

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. R. Staehelin
Tag der Promotion: 6. März 1934.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I.

Die Kolloidflockungsreaktion von Takata, die in modifizierter Form vor einigen Jahren von Staub und Jezler als Leberfunktionsprüfung im Eiweißstoffwechsel empfohlen worden ist, wird immer häufiger in der Serum- und Aszites-Diagnostik angewandt. Eine Reihe von Autoren haben ihre Erfahrungen hierüber mitgeteilt.

Als erster berichtete Batschwaroff über die Methodik. Er vertritt allerdings einen etwas einseitigen Standpunkt, wenn er zusammenfassend in der Takataprobe „die einzige Reaktion" sieht, „welche allen Anforderungen einer guten Leberfunktionsmethode entspricht". Rohrer, der ebenfalls an größerem Krankenmaterial nachprüfte und speziell auch auf die Versager hinwies, bleibt in seinen Folgerungen vorsichtiger, erkennt aber in der Probe ein brauchbares Hilfsmittel zur Differenzierung zirrhotischer Prozesse von anderen Leberaffektionen. Zu ähnlichen Schlüssen kommen Oliva und Pescarmona; sie heben besonders die Abhängigkeit des Flockungscharakters vom Albumin-Globulinquotienten hervor.

Skouge verglich den klinischen Wert der T. R.*) mit demjenigen der Koagulationsbandbestimmung nach Weltmann. Er sieht

*)Die zur Beurteilung stehende Reaktion geht in der Literatur unter verschiedenen Bezeichnungen.Während Staub u. Jezler lediglich von „Takata'scher Flockungsreaktion" sprechen, nennt sie Skouge „Takata-Ara Reaktion" (T. A. R.), Rohrer „Takata-Ara Reaktion (Modifikation Jezler)" u. Batschwaroff tauft sie „Takata-Jezler Reaktion (T. J. Reaktion)". Der Name Staubs als eigentlicher Urheber fehlt hingegen.Es wird sich empfehlen, um unnötige Namenkontamination zu vermeiden,lediglich von „modifizierterTakatareaktion(T.R.)" zu sprechen. Damit wird eine Probe in neuer Form wieder bekannt, welche in der ursprünglichen Fassung als Pneumoniediagnostikum klinisch kaum mehr angewandt wurde. Jedenfalls ist der Name Aras wegzulassen, da dieser Autor nur an der Liquorreaktion beteiligt war.

keinen strengen Parallelismus zwischen beiden vom Eiweißbild abhängigen Proben und gibt der ersteren den Vorzug, weil sie stets Ausdruck einer erheblichen-dauernden oder vorübergehenden-Leberinsuffizienz sei; speziell dem Chirurgen würden damit neue Gesichtspunkte bei der Indikation zum Eingriff geliefert. Auf die Behauptung Pongors, der T. R. komme auch als „Aktivitätsreaktion" bei Lungentuberkulose ein „gebührender Platz" zu, soll weiter unten eingegangen werden. In kritischer Beurteilung einer Reihe von Leberfunktionsprüfungen am Krankenbett kommen Zadek, Tietze und Gebert zum resiginierten Schluß, alle geprüften Reaktionen (Galaktosebelastung nach Bauer, Takatareaktion, Bergmann'sche Bilirubinbelastungsprobe, Bromsulphaleinbelastung und initiale Insulinhyperglykaemie nach Bürger) entsprächen nicht den Erwartungen, und Minkowskis Ausspruch, alle Leberfunktionsproben seien unzuverlässig, bestehe heute noch zu Recht. Beste Leberfunktionsprüfung bleibe Anamnese und klinische Beobachtung. Immerhin seien die Resultate der T. R. relativ noch die günstigsten; der Wert dieser Probe bleibe aber beschränkt, da nur Leberzirrhosen positive Ausschläge lieferten. In der neuesten Auflage seines klassischen „Lehrbuchs der klinischen Untersuchungsmethoden" führt Sahli hingegen, obwohl den „sogenannten" Funktionsprüfungen der Leber skeptisch gegenüber stehend, die T. R. anhangsweise als differenzialdiagnostisches Mittel auf.

II.

Die von Schellong, Starlinger u. a. festgestellte Tatsache, daß der Leber eine wichtige Rolle bei der Regulation des Bluteiweißbildes zukommt, hat seinerzeit Staub bewogen, die T. R. als Leberfunktionsprüfung vorzuschlagen. Die Reaktionsausfälle haben bald eindeutig den Wert der Probe erkennen lassen. In Analogie mit den Liquoruntersuchungen Nicole's konnten die physikalisch-chemischen Grundlagen auch für diese Flockungserscheinungen durch fraktionierte Eiweißbestimmungen weitgehend gefunden werden.

Die Mitteilung von Jezler gründete sich auf die Untersuchungsergebnisse bei 155 Leberkranken; Autopsiebefunde lagen in 46 Fällen vor. Von den Nachuntersuchern berichteten Zadek, Tietze und Gebert über 30, Oliva und Pescarmona über 118 und Rohrer über 124 Fälle. Die Zahl der autoptisch sichergestellten Diagnosen wird nicht angegeben. Größer ist das Material, das Batschwaroff und Skouge veröffentlichten; es umfaßt 225 bezw. 318 Kranke. 28 bezw. 54 mal konnte mit Sektion kontrolliert werden. Es ist unbedingt notwendig, daß ein diagnostisches Hilfsmittel, das sich vorwiegend auf klinische Empirie stützt, an möglichst vielen Fällen durchgeprüft wird, wobei die pathologisch-anatomischen Verifikationen von besonderem Wert sind. Es

ist deshalb berechtigt, wenn im Nachfolgenden die seit der Einführung der Reaktion im Jahre 1929 an großer Patientenzahl gemachten Erfahrungen mitgeteilt werden und besonders auf Grund von zahlreichen Sektionsbefunden die Brauchbarkeit der Probe kritisch beurteilt wird. Die Grundlage bilden 900 Krankengeschichten, in denen die Resultate von im ganzen 1124 T. R. im Serum und Aszites aufgezeichnet sind. Es hat sich in der Mehrzahl der Fälle um Leberkranke gehandelt oder um solche, bei denen differenzialdiagnostisch Leberleiden in Frage kamen. Die Zahl der Autopsieprotokolle beträgt 188.

Die von Jezler angegebene Methodik ist unverändert beibehalten worden; bei einiger Uebung genügt einmalige Ablesung nach ca. 3 Stunden. Der Einwand Pongors, die Probe nähme, weil sie erst nach 24 Stunden beurteilt werden könne, viel Zeit in Anspruch, wird damit hinfällig. Die „unsicheren Fälle" d. h. Flokkungen in 1 bis 2 Gläsern sind unter die negativen Resultate einzuordnen und für eine spätere Nachkontrolle vorzubehalten. Seren (oder Punktionsflüssigkeiten) von Kranken mit funktionsgestörter Leber werden früher oder später fast alle starke Flockung zeigen, geringgradige Niederschläge hingegen haben in seltenen Fällen auch Nichtleberkranke. Eine neue Bezeichnungsweise gebraucht Skouge; er gibt bei positiven Resultaten mit beigesetzter Ziffer stets die Anzahl der Röhrchen an, in denen Flockung eingetreten ist. Dieser Modus ist empfehlenswert.

III.

In den nachfolgenden tabellarischen Uebersichten sind nur die Serumbefunde berücksichtigt. Sezierte Fälle sind von solchen, bei denen die Diagnose einzig aus dem klinischen Bild gestellt wurde, streng gesondert. Der Tabelle I, welche die klinischen Diagnosen zusammenfaßt, kommt demnach zur Einschätzung der T. R. die geringere Bedeutung zu. Die Gesamtzahl der hier aufgeführten Kranken beträgt 668. Der Uebersichtlichkeit wegen sind Gruppengliederungen vorgenommen worden. Nur dort, wo es die Beurteilung verlangte, sind Unterteilungen vorhanden.

Unter den 42 Infektionskrankheiten (Abdominaltyphus, Influenza, Gelenkrheumatismus u. a.) finden sich keine positiven Resultate. Bei den Herzkranken dürften die 13 Flockungsreaktionen auf Stauungsleber und ihre Folgen zurückgeführt werden; in all diesen Fällen war die vergrößerte Leber tastbar. Daß einmal bei Thrombophlebitis das Resultat positiv geworden ist, bleibt unerklärt; der nebenbei bestehende Lungeninfarkt kann auch nicht ursächlich in Betracht kommen. Zu den 124 negativen Lungen- und Brustfellkrankheiten müssen auch 7 Lobärpneumonien und 14 offene Lungentuberkulosen gerechnet werden. Das sei speziell erwähnt in Hinsicht auf Takatas Erstpublikationen und auf die

Angaben Pongors. Ob bei der chronischen tuberkulösen Bauchfellentzündung auch die Leber geschädigt war, läßt sich mit dem klinischen Bild allein nicht entscheiden. Daß bei einem Teil der Parenchymikteri die T. R. positiv wird, ist bekannt. Es handelt sich dann stets um mit schweren Allgemeinstörungen einhergehende Hepatitiden; bei Besserung des Zustandes wird die Probe bald negativ; kommt es aber zur Sektion, so ist der Befund einer subakuten gelben Leberatrophie regelmäßig.

Auffallen muß, daß von 71 Leberzirrhosen nur 38 positiv waren; der beinahe gleich große Rest blieb aber negativ. Zu diesen 33 nichtflockenden Zirrhosen sind allerdings auch 13 solcher gerechnet, bei denen schon zur Schlußdiagnose ein Fragezeichen gefügt ist, und 10 mal wurde die sichere Diagnose lediglich aus Lebervergrößerung und vermehrter Urobilinurie gefolgert, 6 mal bestand außerdem Aszites und 4 mal war die Galaktoseprobe positiv. Mag nun auch in manchen dieser Fälle die Diagnose nicht gestimmt haben, es muß doch zugestanden werden, daß ein nennenswerter Teil der Seren von Leberzirrhotikern keine Kolloidflockung macht. Daß das nicht nur Frühfälle sind, zeigen die Sektionsresultate (s.u.).

Bei Leberkrebs fällt die Probe meist negativ aus. Für den einzigen positiven Fall darf man eine ausgedehnte Zerstörung des Organs annehmen. Auch Rohrer kennt einen solchen Fall. In Analogie zu den autoptisch kontrollierten Befunden ist bei den Entzündungen der Gallenwege der kleine positive Anteil mit cholangitischer Komplikation zu erklären. Die beiden positiven Ergebnisse bei chronischem Alkoholismus sind wir wohl berechtigt, in die weit begrenzte Rubrik der Leberzirrhosen einzuordnen.

Bemerkenswert ist, daß Glomerulonephritiden im akuten Stadium fast durchwegs positive T. R. geben. Auch Batschwaroff führt einen solchen Fall an. Der Zustand ist vorübergehend. Bei Besserung wie bei Chronischwerden verschwindet die Flockung wieder. Die letzterwähnte Gruppe ist die einzige, bei der mit Sicherheit auch ohne Leberbeteiligung eine gesetzmässige Flockung festzustellen ist. Bei Schrumpfniere, Nephrose und anderen Nierenleiden haben wir nie ein positives Resultat erhalten.

IV.

Klarer liegen die Verhältnisse in Tabelle II, wo jeder Diagnose ein Sektionsbefund zu Grunde liegt. Die große Zahl von 89 positiven Ergebnissen macht ca. 38 % aller Untersuchten aus. Die Krankheiten sind einzeln aufgeführt, nicht mehr in Gruppen gefaßt. Der Reihe nach sollen die positiven Fälle besprochen und zu erklären versucht werden.

Während bei allen stürmisch verlaufenden Miliartuberkulosen die Flockung fehlte, ist sie bei 2 länger dauernden Fällen auf-

getreten. Die Leber zeigte jedesmal dichteste Aussaat miliarer Tuberkelknötchen.

Im einzigen positiven Fall von Sepsis war die Leber stark verfettet. Ein entsprechendes Beispiel bei einem Diabetiker führt Rohrer an.

Bei allen Kreislaufdekompensierten mit T. R.*) war die Leberveränderung eine erhebliche: Stauungsinduration und Umbau oder Stauung und braune Atrophie oder Muskatnußleber. Es handelt sich um 10 Fälle; ein ziemlich großer Anteil, wenn wir in Betracht ziehen, daß Rohrer und Batschwaroff nur je einen einschlägigen Befund erwähnen. Bei Jezler ist der Prozentsatz noch höher. Die 2 perikaditischen Pseudoleberzirrhosen (Pick) hatten ebenfalls eine indurierte Stauungsleber, können also in die oben angeführte Rubrik klassiert werden. Es darf aber nicht unerwähnt bleiben, daß auch bei Herzkranken ohne Takataflockung mehrmals starke Stauungsveränderungen und braune Atrophien der Leber vorgefunden wurde.

Ob die bei chronischer Lobärpneumonie einmal beobachtete Flockung auf den unwesentlichen Befund „trübe Leberschwellung" zurückgeführt werden kann, ist fraglich. Wollten wir nicht der ursprünglichen Hypothese Takatas von der Globulinvermehrung bei kruppöser Lungenentzündung für diesen Einzelfall wieder Geltung verschaffen, so muß hier ein Versager der Probe vorliegen.

Es ist schon in der Arbeit Jezler's erwähnt worden, daß alle letal endenden gelben Leberatrophien starke Kolloidflockung zeigen.

Das Hauptkontingent positiver T. R. stellen auch hier die Leberzirrhosen. Die Treffsicherheit der Probe beträgt aber nur 80%, nicht wie bei Zadek und Mitarbeitern und bei Skouge 100%. Auch gegenüber der Statistik Jezler's besteht eine Verschlechterung. Diese Abweichungen sind mit dem bedeutend größeren Untersuchungsmaterial zu erklären. Die „negativen Zirrhosen" waren aber nicht ausschließlich beginnende Fälle. Zwar sind mehr als die Hälfte davon an interkurrenten Krankheiten (Bronchopneumonie, Magenkrebs, Apoplexie etc.) gestorben, 6 mal bleibt aber Leberzirrhose Hauptdiagnose. Bemerkenswerterweise sind hierunter 3 hypertrophische, haemosiderotische Formen bei Broncediabetes. Diese Befunde sollen vor allem den Angaben Skouge's, der bei negativer T. R. autoptisch nie einen zirrhotischen Prozeß der Leber nachweisen konnte, gegenübergestellt werden. Rohrer und Batschwaroff sind in ihren Schlüssen vorsichtiger und geben die Möglichkeit von Versagern auch bei dieser Krankheit zu.

*) Da, wo Stauungstranssudat bestand, war die Flockung auch im Aszites etc. positiv.

Beim Krebskranken mit positiver T. R. fand sich eine stark von metastatischen Krebsknoten durchsetzte Leber. Solche Fälle sind aus der Literatur bekannt.

Die als positiv aufgeführte Leberlues war ein zentral gelegenes, mehrknotiges, faustgroßes Gumma, das zu hochgradiger Stauung und Atrophie Anlaß gab. Es ist dies (neben einem von Rohrer zitierten, nicht autoptisch kontrollierten Hepar-lobatum) der einzige Fall von Lebersyphilis mit positiver T. R. Noch bei 3 Patienten mit vergrößerter Leber und positiver Wassermannreaktion war von uns klinisch diese Diagnose gestellt worden; 2 mal hat die Sektion atrophische Zirrhose, 1 mal Stauungsinduration ergeben. Zur Behauptung, Leberlues mache regelmäßig positive T. R., fehlen also bis jetzt die Grundlagen.

Daß bei Cholangitis die Probe durchwegs positiv ausfiel, ist Zufall. Es bestanden hier überall von einer aufsteigenden Cholangitis ausgehende Leberabszesse und Ikterus.

Bei dem Fall von Nephrosklerose mit positiver Flockung konnte weder klinisch noch autoptisch eine Leberschädigung nachgewiesen werden. Es ist dies das einzige Mal, daß jeder erklärende Leberbefund fehlte. Daß bei 3 lymphatischen Leukämien nur einmal die lymphathische Mataplasie zur positiven T.R.Anlaß gab, könnte im Einzelfall auf die nebenbei bestehende hochgradige Verfettung zurückgeführt werden.

Ordnen wir jetzt die 89 Sektionsfälle mit positiver T. R. nach den entscheidenden pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten, so vereinfacht sich die Uebersicht wesentlich (Tabelle III.). Die Mehrzahl der Fälle betrifft Zirrhosen, welche, die einzelnen Formen zusammengefaßt, 70% ausmachen. Mit 13% sind die Stauungslebern beteiligt. Zum restierenden Prozentsatz gehören, neben 3 Fällen von subakuter Leberatrophie, eine Reihe von Leberkrankheiten, die gewöhnlich keine Flockungsreaktion geben: Abszeß, Lues, Karzinom und Tuberkulose. Im Einzelfall konnte immer eine ausgedehnte Organschädigung aufgedeckt werden. Als solche muß, wie 2 Beispiele zeigen, auch die Verfettung gelten. In einem Fall ist die pathologisch-anatomische Unterlage nur: trübe Schwellung, in einem andern hat sie ganz gefehlt.

Nach dem Mitgeteilten sind wir nicht mehr berechtigt, von einer strengen Spezifität der Probe zu Leberzirrhose zu sprechen, wie das vor allem Zadek und Mitarbeiter taten. Gibt es doch viele Leberzirrhosen (bes. haemochromatotische Formen), die auch bei voller Ausbildung die Probe nicht positiv werden lassen, ausserdem bleibt, wie aus den Tabellen ersichtlich, die Kolloidflockung durchaus nicht auf diese eine Krankheit beschränkt. Die zahlreichen Stauungslebern waren nur zu geringem Teil „cirrhoses cardiaques", da diese Erscheinungsform äußerst selten ist. Und bei den subaku-

ten Leberatrophien war das zirrhotische Stadium nie erreicht. Die Beispiele von Tuberkulose, Lues, Karzinom und Abszeß beweisen, daß noch eine ganze Reihe Leberkrankheiten im Stande sind, das Kolloidgleichgewicht des Blutes zu stören, sobald die für diese Funktionsstörung notwendige Organschädigung erreicht ist. Die Bedingungen hiezu sind allerdings bei Zirrhosen am frühesten und häufigsten erfüllt.

Mit dieser Erklärungsweise wird auch verständlich, warum sich die T. R. zum Erkennen beginnender Leberkrankheiten wenig eignet. Das ist von Staub hervorgehoben worden. Positive Flokkungsreaktion bei Leberkranken ist gleichbedeutend mit schwerer Lebererkrankung, doch braucht die Prognose deshalb nicht stets infaust zu sein. Für Parenchymikterus ist die Reversibilität des Vorgangs erwiesen. Aber auch bei Laënnec'scher Zirrhose ist ein Negativwerden der Probe beobachtet, besonders bei Patienten, bei denen spontan oder operativ ein Talma entstanden war.

Da der ursächliche Leberschaden meist längere Zeit zur Ausbildung braucht, so dauert es auch einige Zeit, bis die T. R. positiv wird. Wir haben 5 Fälle beobachtet, bei denen innert Jahresfrist, entsprechend der Verschlechterung des Allgemeinzustandes, eine nicht flockende Blutprobe positiv geworden ist. 3 mal hat es sich hier um Zirrhose, 2 mal um Stauung gehandelt. Viel schneller ändern sich die Bluteiweißverhältnisse bei gelber Leberatrophie. In 2 unserer Fälle ist die negative Probe nachgewiesenermaßen innerhalb weniger Tage positiv geworden.

Es ist diagnostisch irrelevant, ob die Probe mit Serum oder mit Aszites ausgeführt wird. Unter unserem Material finden sich Dutzende von Fällen, bei denen die Reaktion in beiden Medien gleichzeitig positiv oder gleichzeitig negativ ausgefallen ist. Aber es gibt Ausnahmen. Immer ist dann die Flockung im Blut, während sie im Aszites ausbleibt. Dies läßt sich damit erklären, daß die durch Leberdysfunktion geänderte Kolloidzusammensetzung zuerst im Blut und später erst im Bluttranssudat sich auswirkt. Wir haben hierfür 5 Belege.*) Auch Batschwaroff erwähnt die geringere Treffsicherheit der T. R. im Aszites (80%ig statt wie im Blut 95%ig). Rohrer hingegen fand im Aszites jedes Zirrhotikers die Probe flockend.

Bestehen neben dem Aszites noch andere Höhlenergüsse, so kann sich die Eiweißänderung auch diesen mitteilen. Wir haben 3 mal im Pleurapunktat eine solche konkomittierende Flockung gesehen und einmal in der Herzbeutelflüssigkeit. Rohrer erwähnt einen Fall mit positiver T. R. im Kniegelenkshydrops.

---

*) Bei negativem Takata im Aszites und Zirrhoseverdacht empfiehlt sich also die Kontrolle im Serum.

V.

Bei der Niederschrift dieser Arbeit kam uns zufällig eine Mitteilung Pongors zur Kenntnis. Dieser hat im Blut von 500 Insassen des Ungarischen Augusta-Lungensanatoriums in Debrecen die T. R. ausgeführt. Obwohl nur 262 aktive Lungenphtisen darunter waren, so sei die Probe doch 219 mal positiv ausgefallen; das macht, auf die aktiven Fälle bezogen, 83½% aus. Wir sahen uns veranlaßt, diesen überraschenden Befund an eigenem Material nachzuprüfen und teilen die Resultate anhangsweise mit.

Schon in Tabelle I waren unter die Krankheiten der Lunge mit negativen T. R. 14 offene Lungentuberkulosen gerechnet und auch von den 7 autoptisch bestätigten schweren Phthisen war keine takatapositiv. Auch Rohrer und Oliva & Pescarmona kennen nur negative Reaktionsresultate bei dieser Krankheit. Bei den 57 Lungentuberkulosen, die Skouge untersuchte, war 7 mal Flokkung eingetreten. 4 Fälle kamen davon zur Sektion, 3 erwiesen sich als Leberzirrhosen und der 4. wurde histologisch nicht untersucht. Demnach steht auch hier der strikte Beweis dafür aus, daß Lungenschwindsucht an sich positive T. R. machen kann. Eine theoretische Erklärung für die Flockung wäre zwar gegeben in der bekannten Beobachtung der Globulinzunahme bei schweren exsudativen Formen (vgl. Scheurlen).

Wir haben nachträglich 25 Lungenphthisen untersucht. 22 mal mit negativem Ergebnis. Von den 3 positiven Fällen kam einer zur Autopsie; neben mäßiger, ziemlich grobknotiger Tuberkulose der Leber war wichtiger Nebenbefund: hochgradige Amyloidose desselben Organes. Beim 2. Patienten konnte an der Lebervergrößerung die Mitbeteiligung dieses Organes klinisch sicher gestellt werden. Nur 1 mal fehlte ein solcher Hinweis. Wir halten uns nicht für berechtigt, mit diesem einzigen Fall die Behauptung Pongors zu stützen und die T. R. als Aktivitätsprobe für Lungentuberkulose zu empfehlen, bevor pathologisch-anatomische Bestätigungen vorliegen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sich Pongor beim Ablesen der Probe nicht streng an die Vorschriften gehalten und schon leichteste Kolloidflockung als positiv bezeichnet hat.

VI.

Jezler hat die Takatareaktion mit anderen gebräuchlichen Leberproben verglichen. Solche Untersuchungen wurden fortgesetzt von Skouge, welcher der T. R. gegenüber der Koagulationsbandbestimmung nach Weltmann den Vorzug gibt, und von Zadek und Mitarbeitern, deren Schlußfolgerungen bereits oben erwähnt worden sind.

Daß der Ausfall der T. R. von der Höhe des Blutbilirubinspiegels ganz unabhängig ist, wurde andernorts hervorgehoben. Man hat sogar den Eindruck, daß stark ikterische Seren eher geringere

Flockungstendenz haben. Dies ließe sich mit den Feststellungen von Adler und Strauß gut vereinbaren.

Vergleiche mit Leberfunktionsproben im intermediären Eiweißstoffwechsel wären hier naheliegend und interessant gewesen. Viele dieser Methoden (Belastungen mit Cystin (Colombo), Glykokoll (Bufano, Paschkis) und Gelatine (Mancke und Rohr) geben tatsächlich die stärksten Ausschläge bei Leberzirrhosen. Die Gelatinebelastung ist sogar von Morawitz zum Erkennen von Frühfällen empfohlen worden. Die Ausführung all dieser Proben ist aber umständlich und für den Patienten belästigend, so daß wir von klinischer Verwendung absahen.

Hier seien einzig die Resultate mit der Galaktoseprobe verglichen. Diese stützen sich auf eine größere, zum Teil autoptisch kontrollierte Untersuchungsserie. Sie sollen vor allem hervorheben, daß die Ergebnisse der beiden Proben, als von 2 ganz verschiedenen Funktionen der Leber abhängig, nicht parallel gehen. Der Wert der Galaktoseprobe, die in ihrer ursprünglichen Fassung wieder besonders von Staub empfohlen worden ist, wird damit nicht geschmälert.

Von 94 klinisch beobachteten Patienten waren bei 8 beide Proben positiv (6 Leberzirrhosen, 1 Cholezystitis und 1 Parenchymikterus). In eben so viel Fällen war nur die T. R. positiv (6 Leberzirrhosen, 1 Parenchymikterus und 1 Herzdekompensation). Das Umgekehrte traf 14 mal zu (6 Leberzirrhosen, 5 Parenchymikteri, 1 Lebertumor, 1 Herzdekompensation, 1 chronischer Alkoholismus). 64 mal waren beide Proben negativ. Zu dieser Gruppe gehörten auch mehrere Leberkranke.

Genauer wiedergibt Tabelle IV die Ergebnisse von 16 Patienten, die zur Autopsie gelangten.

VII.

Als 1929 die T. R. zum ersten Mal als Leberprobe empfohlen wurde, waren über die kolloidchemischen Serumveränderungen bei Leberleiden in der Literatur nur wenige Angaben. Die meisten Autoren nahmen an, Veränderung der grobdispersen Phase sei bei Parenchymschädigung regelmäßig. Einige aber (vor allem Abrami & Robert-Wallich) konnten für sichere Leberkrankheiten zahlenmäßig das Gegenteil beweisen. Auch für alle takatapositiven Seren ließ sich ein abnorm niedriger Albumin-Globulin-Quotient feststellen (Jezler). Seither ist dieser Befund mehrfach bestätigt worden. Nach Cionini sind aus der Höhe des Bluteiweißquotienten bei Leberkranken direkt prognostische Folgerungen zulässig. Experimentell waren diese Verschiebungen nicht klar zu reproduzieren. Zwar erwähnt Sawada eine vorübergehende Serumalbuminverminderung und gleichzeitige Globulinzunahme nach Phosphorvergiftung beim Tier. Nach Fiessinger, Noel und

Gothié aber waren die Serumeiweißveränderungen nach Anlegen einer Eck-Fistel bzw. nach totaler Leberexstirpation nicht eindeutige. Auch uns ist es trotz mehrmaliger Versuche nicht gelungen, experimentell eine positive T. R. zu provozieren. Es hängt wohl damit zusammen, daß, je foudroyanter eine Leberschädigung verläuft, um so geringere gleichzeitige Bluteiweißverschiebungen beobachtet werden. Die entsprechende Wahrnehmung ist auch für die Senkungsreaktion gemacht (Noah und Hahn). Es handelt sich demnach möglicherweise bei der Globulinvermehrung im Blute Leberkranker nicht einfach um eine Afunktion, sondern um eine Dysfunktion des Organs in der betreffenden Partialfunktion.

Wenn nun jede positive T. R. nur in einem Medium (Serum oder Aszites) mit niederem Eiweißquotienten, d. h. bei Globulinvermehrung (vgl. auch Jezler und Mezey) möglich zu sein scheint, so ist andererseits sicher, daß nicht jedesmal bei niederem Quotienten die Probe positiv ausfällt. Darauf ist auf Grund zahlreicher Eiweißfraktionsbestimmungen besonders von Skouge hingewiesen worden. Mit dem Eiweißquotienten ist also die Ursache der Takataflockung bei Leberparenchymschaden nicht restlos erfaßt.

Die Vergleiche der T. R. mit der Blutkörperchensenkungsreaktion, die ebenfalls von den Bluteiweißverhältnissen abhängig ist, haben die Frage nicht weiter abklären können. Schon Rohrer betont, daß positive T. R. auch bei niedriger Senkung möglich ist.

Bei fast allen unseren Patienten ist gleichzeitig die S. R. angesetzt worden. Wir geben die Ergebnisse der Bestimmung bei 230 takatapositiven und 659 takatanegativen Seren graphisch wieder. Die Kurve enthält auf der Ordinate den prozentualen Anteil der Fälle für je 10 mm Senkungshöhe (Einstundenwert) aufgezeichnet; die beiden Gruppen sind getrennt. Man sieht, daß bei den negativen Proben die geringeren Senkungshöhen überwiegen und bei höheren Werten ihr prozentischer Anteil graduell sinkt, während die takatapositiven Seren sich viel gleichmäßiger über alle Stufen verteilen. Maximal- und Minimalwerte sind für beide Gruppen dieselben: 142 bzw. 1 mm. Der Einstundendurchschnitt beträgt bei den positiven Fällen 63, bei den negativen 53 mm.

Eine Gesetzmässigkeit oder gar eine Erklärung für die T. R. ist hieraus nicht abzuleiten. Es ist auch bekannt, dass die Ursache der Senkungsbeschleunigung nicht einzig in der Globulinvermehrung zu suchen ist. Fibringehalt, Viskosität, Gesamteiweiß und mukoide Substanzen sind ebenso wichtig, und Jones hält dafür, daß das Albumin-Globulin-Verhältnis überhaupt in keinem direkten Zusammenhang mit der S. R. steht.

Die Mitteilung Fischers, daß das Antithrombin Howells im Stande sei, Serumalbumin in Serumglobulin umzuwandeln, hat zu verschiedenen Versuchen mit der Takatareaktion Anlaß gegeben. Ueber erste Ergebnisse berichten Storz und Schlung-

b a u m. Merkwürdigerweise gelang es Z i r m (und gleichzeitig auch M e d v e i und P a s c h k i s) eine positive T. R. durch Heparinzusatz negativ zu machen. Wie aber neuerdings F u c h s schreibt, sind alle bisherigen Untersuchungen mit unreinem Heparin ohne charakteristische Eigenschaften ausgeführt worden, sodaß die Ergebnisse vorerst nicht diskutiert zu werden brauchen.

VIII.

Der Annahme, die Leber stelle eine funktionelle Einheit dar, und alle Leberfunktionen seien durch e i n e Schädigung gleichmässig betroffen, ist mit besonderer Klarheit von S t a u b entgegengetreten worden. Das Bestehen dissozziierter Funktionsausfälle war nach ihm unbestritten und er stellte als erster die Forderung auf, eine sorgfältige Leberfunktionsprüfung habe möglichst viele Teilfunktionen derLeber zu belasten, damit die„Ausfallsspektren" beobachtet werden können. Seither hat sich die Mehrzahl der Autoren zu dieser Ansicht bekannt und „Partialfunktionsprüfung" ist ein stehender Begriff geworden (B e c k m a n n, G n e i t i n g, M o r a w i t z). Und wenn sich P o l s e n wundert, daß nach experimenteller Leberschädigung mit intraperitonealen Schmieröl-Injektionen nur die Lävulose- und Galaktoseprobe positive Ausschläge zeigen, die Bromsulphaleinprobe und Aminosäurebelastung aber normal ausfällt, so sagt das nur, daß auch experimentell partielle Schädigungen der Leberfunktion möglich sind. S t a u b hat von den Funktionen der Leber im intermediären Stoffwechsel diejenige im Eiweißstoffwechsel als die widerstandsfähigste bezeichnet. In der Tat findet man Störungen im Eiweißabbau kaum als Initialschäden. Wenn wir auch die T. R. hierzurechneten, so müßte das relativ häufige frühzeitige Positivwerden dieser Probe erstaunen. Vielleicht aber dürfen wir hier die Störung in eine andere Partialfunktionsgruppe einreihen, nämlich in die regulatorische. Eine solche wird von M a n c k e auch betr. Blutzucker und Blutlipoide angenommen.

Es sind in den letzten Jahren zahlreiche Leberproben empfohlen worden. Den meisten war nur eine kurze Lebensdauer beschieden. Man hat den Eindruck, viele von ihnen seien weniger dazu bestimmt gewesen, dem Kranken zu dienen als vielmehr der Publizistik. Der statischen Leberfunktionsprobe nach Takata ist größere Beachtung geschenkt worden. Schon durch ihre rasche Verbreitung hat sie ihre klinische Brauchbarkeit bewiesen.

TABELLE I

Klinische Diagnose	Zahl der Fälle	davon TR positiv	negativ
Infektionskrankheiten	42	—	42
Vitium und Myodegeneratio cordis	82	13	69
Thrombophlebitis	4	1	3
Krankheiten von Lunge und Pleura	124	—	124
Magendarmkrankheiten	92	—	92
Peritonitis tuberculosa	6	1	5
Parenchymikterus	21	3	18
Weil'scher Ikterus	1	—	1
haemolytischer Ikterus	1	—	1
Leberzirrhose	71	38	33
Karzinomatose der Leber	6	1	5
Cholecystitis, Cholelithiasis	41	2	39
akute Glomerulonephritis	15	12	3
andere Nierenleiden	49	—	49
Blutkrankheiten	10	—	10
Konstitutionskrankheiten	25	—	25
Nervenkrankheiten	51	—	51
Aethylismus chronicus	12	2	10
Intoxikationen	15	—	15
im ganzen	668	73	595

TABELLE II

Sektionsdiagnose.	Zahl der Fälle	davon TR positiv	davon TR negativ
Typhus abdominalis	2	—	2
Miliartuberkulose	7	2	5
Sepsis	4	1	3
Myodegeneratio cordis	40	7	33
Vitium cordis	11	3	8
perikarditische Pseudoleberzirrhose	2	2	—
kruppöse Pneumonie	9	1	8
Bronchopneumonie	2	—	2
Lungentuberkulose	7	—	7
Lungentumor	2	—	2
Ulcus ventriculi	1	—	1
Carcinoma ventriculi	4	—	4
Appendicitis perforativa	1	—	1
Parenchymikterus	1	—	1
subakute gelbe Leberatrophie	3	3	—
Leberzirrhose	78	63	15
Karzinomatose der Leber	12	1	11
Leberabszess	1	—	1
Leberlues	1	1	—
Cholelithiasis	2	—	2
Cholangitis	3	3	—
Ca der Gallenwege	3	—	3
Pancreatitis acuta	2	—	2
Nephrose	2	—	2
Nephrosklerose	11	1	10
perniziöse Anaemie	3	—	3
lymphatische Leukämie	3	1	2
Lymphogranulomatose	5	—	5
Apoplexia cerebri	8	—	8
Tumor cerebri	1	—	1
Meningitis purulenta	1	—	1
im ganzen	232	89	143

TABELLE III

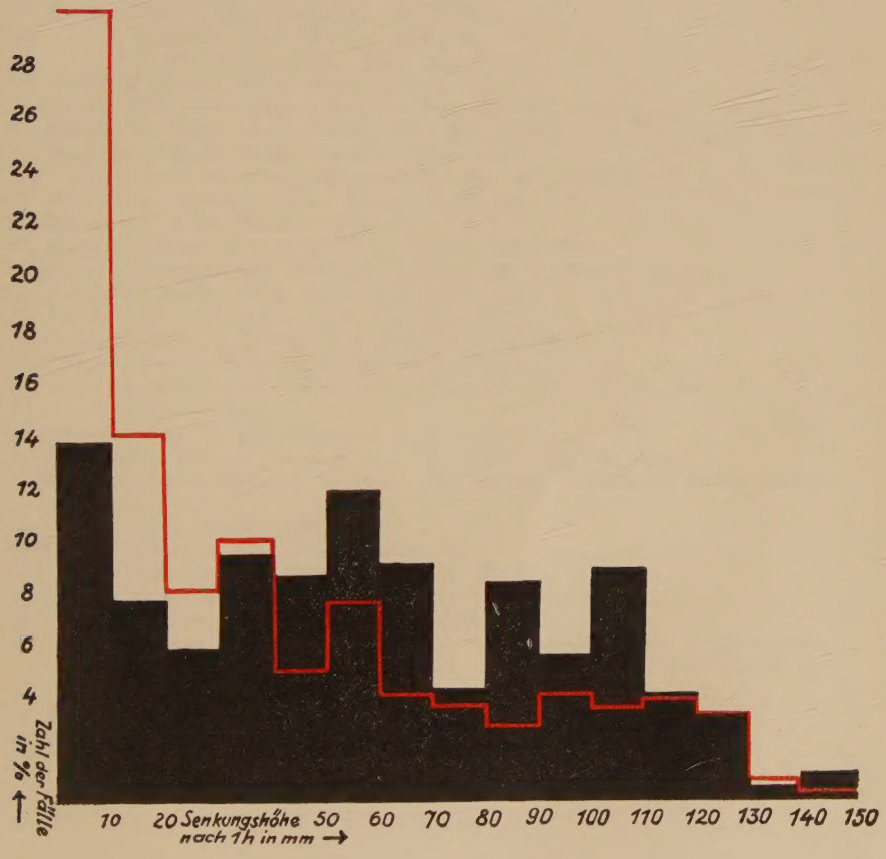
Pathologisch-anatomischer Leberbefund der sezierten Fälle mit positiver T. R.	Zahl der Fälle
atrophische Zirrhose (Laennec)	51
splenomegale Zirrhose	
a. nicht pigmentiert	3
b. haemochromatotisch	6
biliäre, cholangitische Zirrhose	2
tuberkulöse Zirrhose	1
subakute gelbe Leberatrophie	3
Stauungsinduration und Umbau	8
Stauung und braune Atrophie	2
perikarditische Pseudoleberzirrhose	2
cholangitische Abszesse	3
faustgroßes Gumma und Stauung	1
Miliartuberkulose	2
Karzinommetastasen	1
lymphatische Metaplasie und Verfettung	1
trübe Schwellung	1
Verfettung und Hyperplasie	1
kein Befund	1
im ganzen	89

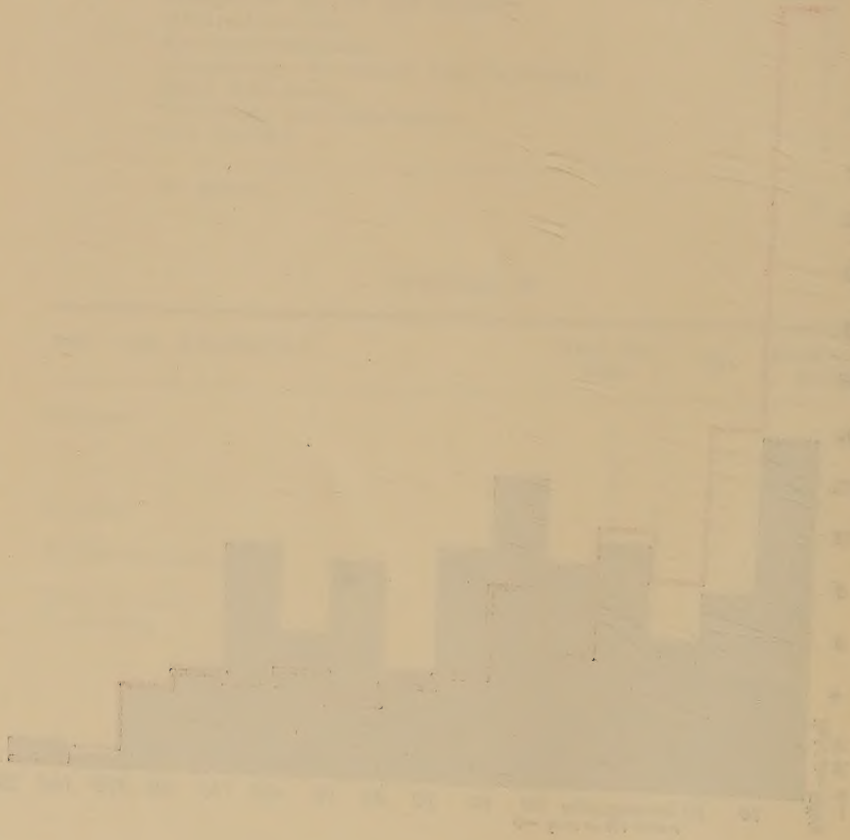
TABELLE IV

path. anat. Leberbefund	Zahl der Fälle	TR.	Galaktose-probe
Zirrhose	1	+	+
„	4	+	−
„	1	−	+
„	1	−	−
Stauung	1	+	−
„	1	−	−
Miliartuberkulose	1	+	+
„ „	1	+	−
Karzinomatose	4	−	−
Verfettung	1	−	−

Kurve

Schwarz: Takatapositive Fälle
Rotumrandet: Takatanegative Fälle





Literaturverzeichnis.

1. Abrami & Robert-Wallich: C. r. Soc. Biol. Paris, 101, 291 (1929).
2. Adler & Strauß: Zschr. exper. Med. **44**, 1 (1925).
3. Batschwaroff: Jahrbuch der Univers. Sofia, 1931/32, 241 (Deutsche Zus.'fassg.)
4. Beckmann: Zschr. Klin. Med., **110**, 163 (1929).
5. „ : Zbl. Inn. Med., **1933**, 737.
6. Bufano: Clinica Medica Ital., **64**, 803 (1933).
7. Cionini: Minerva Medica, **23**, II. No. 33, (1932).
8. „ : Arch. per le Scienze Mediche, **57**, 341, (1933).
9. Colombo: Diagnost. e Tecnica Labor. **3** 925 (1932).
10. Fiessinger, Noel & Gothié: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1053, (1933).
11. Fischer: Bioch. Zschr., **240**, 364, (1931).
12. „ : Naturwissenschaften **1931**, 965.
13. Fuchs: Klin. Wschr. **(1933)**, 511.
14. Gneiting: Klin. Wschr., **1933**, 1807.
15. Jezler: Zschr. Klin. Med. **111**, 48, (1929).
16. „ : Schweiz. Med. Wschr., **1930**, 52.
17. „ : Zschr. Klin. Med., **114**, 713, (1930).
18. Jezler & Mezey: Klin. Wschr., **1931**, 1926.
19. Jones: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med, **26**, 115, (1928),
20. Mancke & Rohr: Arch. Klin. Med. **172**, (1931).
21. Mancke: Münch. Med. Wschr., **1931**, 1430.
22. „ : Arch. f. Verdauungskrankh. **54**, 258, (1933).
23. Medvei & Paschkis: Klin. Wschr. **1933**, 1910.
24. Morawitz: Klin. Wschr. **1932**, 623.
25. Noah & Hahn: Deutsche Med. Wschr. **1928**, 776.
26. Oliva & Pescarmona: Minerva Medica, **24**, II Nr. 27 (1933).
27. Paschkis: Zschr. Klin. Med. **119**, 581 (1932).
28. Polsen: Brit. J. exper. Path. **14**, 24, (1933).
29. Pongor: Beitr. z. Klinik d. Tuberk. 78, 758 (1932).
30. Rohrer: Zschr. Klin. Med. **123**, 637, (1933).
31. Sahli: Lehrb. d. klin. Untersuchungsmeth. Bd. III, S, 759 (Deuticke: 1932).
32. Sawada: Jap. J. Gastroenterol. **3**, 38, (1931).
33. Scheurlen: Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, **69**, 59, (1928).
34. Skouge: Norsk. Mag. f. Laegev., **94**, (1933). (Deutsche Zusammenfassung).
35. „ : Klin. Wschr. **1933**, 905.
36. Staub: Schweiz. Med. Wschr. **1929**, 308.
37. „ : Deutsche Med. Wschr. **1931**, H. 50/51.
38. „ : Arch. Klin. Chir. **173**, 632 (1933). (Referat Henschen).
39. Storz & Schlungbaum: Klin. Wschr. **1933**, 184.
40. Takata: Ueber eine kolloidchemische Serodiagnostik der Lungenentzündung. Verhandlungen d. 6. Kongr. d, Eastern Assoc, of Tropical Medicine, Tokio, 1925.
41. Zadek, Tietze & Gebert: Klin. Wschr. **1933**, 60.
42. Zirm: Klin. Wschr. **1933**, 1695.